

**Translation**

**PATENT COOPERATION TREATY**

**PCT**

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY**

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference <b>115 11465/2</b>	FOR FURTHER ACTION		See Form PCT/IPEA/416
International application No. <b>PCT/FR2004/000871</b>	International filing date (day/month/year) <b>08.04.2004</b>	Priority date (day/month/year) <b>09.04.2003</b>	
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC			
Applicant <b>LABORATOIRE FRANCAIS DU FRACTIONNEMENT ET DES BIOTECHNOLOGIES. GROUPEMENT D'INTERET PUBLIC</b>			

<p>1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36.</p> <p>2. This REPORT consists of a total of <u>6</u> sheets, including this cover sheet.</p> <p>3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising:</p> <p>a. <input checked="" type="checkbox"/> (sent to the applicant and to the International Bureau) a total of <u>2</u> sheets, as follows:</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions).</p> <p><input type="checkbox"/> sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box.</p> <p>b. <input type="checkbox"/> (sent to the International Bureau only) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) _____, containing a sequence listing and/or tables related thereto, in computer readable form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions).</p>																									
<p>4. This report contains indications relating to the following items:</p> <table border="0"> <tr> <td><input checked="" type="checkbox"/></td> <td>Box No. I</td> <td>Basis of the report</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td>Box No. II</td> <td>Priority</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td>Box No. III</td> <td>Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td>Box No. IV</td> <td>Lack of unity of invention</td> </tr> <tr> <td><input checked="" type="checkbox"/></td> <td>Box No. V</td> <td>Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td>Box No. VI</td> <td>Certain documents cited</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td>Box No. VII</td> <td>Certain defects in the international application</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td>Box No. VIII</td> <td>Certain observations on the international application</td> </tr> </table>		<input checked="" type="checkbox"/>	Box No. I	Basis of the report	<input type="checkbox"/>	Box No. II	Priority	<input type="checkbox"/>	Box No. III	Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability	<input type="checkbox"/>	Box No. IV	Lack of unity of invention	<input checked="" type="checkbox"/>	Box No. V	Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement	<input type="checkbox"/>	Box No. VI	Certain documents cited	<input type="checkbox"/>	Box No. VII	Certain defects in the international application	<input type="checkbox"/>	Box No. VIII	Certain observations on the international application
<input checked="" type="checkbox"/>	Box No. I	Basis of the report																							
<input type="checkbox"/>	Box No. II	Priority																							
<input type="checkbox"/>	Box No. III	Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability																							
<input type="checkbox"/>	Box No. IV	Lack of unity of invention																							
<input checked="" type="checkbox"/>	Box No. V	Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement																							
<input type="checkbox"/>	Box No. VI	Certain documents cited																							
<input type="checkbox"/>	Box No. VII	Certain defects in the international application																							
<input type="checkbox"/>	Box No. VIII	Certain observations on the international application																							

Date of submission of the demand	Date of completion of this report
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

## INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.

PCT/FR2004/000871

Box No. 1 Basis of the report

1. With regard to the **language**, this report is based on the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.
- ☐ This report is based on translations from the original language into the following language \_\_\_\_\_, which is the language of a translation furnished for the purposes of:
- ☐ international search (Rule 12.3 and 23.1(b))
- ☐ publication of the international application (Rule 12.4)
- ☐ international preliminary examination (Rule 55.2 and/or 55.3)
2. With regard to the **elements** of the international application, this report is based on *(replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report)*:
- ☐ the international application as originally filed/furnished
- ☒ the description:
- pages 1-20 \_\_\_\_\_ as originally filed/furnished
- pages\* \_\_\_\_\_ received by this Authority on \_\_\_\_\_
- pages\* \_\_\_\_\_ received by this Authority on \_\_\_\_\_
- ☒ the claims:
- nos. \_\_\_\_\_ as originally filed/furnished
- nos.\* \_\_\_\_\_ as amended (together with any statement) under Article 19
- nos.\* 1-12 \_\_\_\_\_ received by this Authority on 16.07.2005 with letter
- nos.\* \_\_\_\_\_ received by this Authority on of 12.07.2005
- ☒ the drawings:
- sheets 1/1 \_\_\_\_\_ as originally filed/furnished
- sheets\* \_\_\_\_\_ received by this Authority on \_\_\_\_\_
- sheets\* \_\_\_\_\_ received by this Authority on \_\_\_\_\_
- ☐ a sequence listing and/or any related table(s) – see Supplemental Box Relating to Sequence Listing.
3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:
- ☐ the description, pages \_\_\_\_\_
- ☐ the claims, nos. \_\_\_\_\_
- ☐ the drawings, sheets/figs \_\_\_\_\_
- ☐ the sequence listing (*specify*): \_\_\_\_\_
- ☐ any table(s) related to sequence listing (*specify*): \_\_\_\_\_
4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).
- ☐ the description, pages \_\_\_\_\_
- ☐ the claims, nos. \_\_\_\_\_
- ☐ the drawings, sheets/figs \_\_\_\_\_
- ☐ the sequence listing (*specify*): \_\_\_\_\_
- ☐ any table(s) related to sequence listing (*specify*): \_\_\_\_\_

\* If item 4 applies, some or all of those sheets may be marked "superseded."

## INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.

PCT/FR2004/000871

Box No. V	Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement		
1. Statement			
Novelty (N)	Claims	1-12	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims	1-12	YES
	Claims		NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-12	YES
	Claims		NO
2. Citations and explanations (Rule 70.7)			
Reference is made to the following document:			
D1: US 5 945 098.			
1. Document US 5 945 098 (D1) discloses an immunoglobulin G preparation (column 4, line 14), containing:			
<ul style="list-style-type: none"><li>• 0.1 to 0.3% (1-30 g/l) of mannitol (column 7, line 12);</li><li>• 0.1 M to 0.3 M of glycine (7.5 to 22.5 g/l) (cf. claim 1); and</li><li>• 5-100 ppm of polysorbate 80 (claims 1 and 3).</li></ul>			
D1 anticipates the concentration ranges of the components in the stabilising formulation in claim 1 because the concentration ranges claimed are included in those disclosed in D1. The ranges in claim 1 cover a large portion of the ranges in D1 and the application does not demonstrate that the concentration ranges selected lead directly to a specific surprising technical effect. However, D1 does not anticipate the formulation in claim 1			

Box No. V

Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

because the functional feature whereby the formulation must also be suitable for compositions that are to be freeze-dried implies the absence of PEG, which is present in the formulations in D1.

It follows that the subject matter of claim 1 is novel over D1 (PCT Article 33(2)).

The formulation in claim 2 is also novel (PCT Article 33(2)) over D1 because all of the formulations in D1 contain, often at a very low concentration, PEG.

The subject matter of claims 1 and 2 is not disclosed in the prior art.

Document D1, which can be considered to be the closest prior art, gives no indication that the formulation disclosed therein could be used to freeze-dry the immunoglobulin preparation. The technical problem to be solved is that of producing a stabilising formulation that can be used to suspend the immunoglobulins prior to freeze-drying and prepare an immunoglobulin suspension without freeze-drying. Since D1 does not mention freeze-drying and the formulations therein contain PEG, which has disruptive effects on the freezing stage of the freeze-drying process, the formulation in the subject matter of claims 1 and 2 involves an inventive step (PCT Article 33(3)).

## INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.

PCT/FR2004/000871

Box No. V

Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability;  
citations and explanations supporting such statement

Claims 3-12, which are directly dependent on  
claims 1 and 2 or characterised by the  
formulations in claims 1 and 2, are also novel and  
involve an inventive step (PCT Article 33(3)).

**Supplemental Box**

In case the space in any of the preceding boxes is not sufficient.

Continuation of:

Continuation of Box I:

The amendments submitted with the letter dated 16 July 2005 do not cause the subject matter of the application to be extended beyond the content of the application as filed.

# TRAITÉ DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS

## PCT

REC'D 23 AUG 2005



WIPO

PCT

### RAPPORT PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL SUR LA BREVETABILITÉ

(chapitre II du Traité de coopération en matière de brevets)

(article 36 et règle 70 du PCT)

Référence du dossier du déposant ou du mandataire	<b>POUR SUITE À DONNER</b>		voir formulaire PCT/PEA/416
Demande Internationale No. PCT/FR2004/000871	Date du dépôt international (jour/mois/année) 08.04.2004	Date de priorité (jour/mois/année) 09.04.2003	
Classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois classification nationale et CIB A61K39/395			
Déposant LABORATOIRE FRANCAIS DU FRACTIONNEMENT ET .. et al			
<p>1. Le présent rapport est le rapport d'examen préliminaire international, établi par l'administration chargée de l'examen préliminaire international en vertu de l'article 35 et transmis au déposant conformément à l'article 36.</p> <p>2. Ce RAPPORT comprend 5 feuilles, y compris la présente feuille de couverture.</p> <p>3. Ce rapport est accompagné d'ANNEXES, qui comprennent :</p> <p>a. <input checked="" type="checkbox"/> un total de (envoyées au déposant et au Bureau international) 2 feuilles, définies comme suit :</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> les feuilles de la description, des revendications ou des dessins qui ont été modifiées et qui servent de base au présent rapport ou des feuilles contenant des rectifications autorisées par la présente administration (voir la règle 70.16 et l'instruction administrative 607).</p> <p><input type="checkbox"/> des feuilles qui remplacent des feuilles précédentes, mais dont la présente administration considère qu'elles contiennent une modification qui va au-delà de l'exposé de l'invention qui figure dans la demande internationale telle qu'elle a été déposée, comme il est indiqué au point 4 du cadre n° I et dans le cadre supplémentaire.</p> <p>b. <input type="checkbox"/> (envoyées au Bureau international seulement) un total de (préciser le type et le nombre de support(s) électronique(s)) , qui contiennent un listage de la ou des séquences ou un ou des tableaux y relatifs, déposés sous forme déchiffrable par ordinateur seulement, comme il est indiqué dans le cadre supplémentaire relatif au listage de la ou des séquences (voir l'instruction administrative 802).</p>			
<p>4. Le présent rapport contient des indications et les pages correspondantes relatives aux points suivants :</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Cadre n° I Base de l'opinion</p> <p><input type="checkbox"/> Cadre n° II Priorité</p> <p><input type="checkbox"/> Cadre n° III Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle</p> <p><input type="checkbox"/> Cadre n° IV Absence d'unité de l'invention</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Cadre n° V Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration</p> <p><input type="checkbox"/> Cadre n° VI Certains documents cités</p> <p><input type="checkbox"/> Cadre n° VII Irrégularités dans la demande internationale</p> <p><input type="checkbox"/> Cadre n° VIII Observations relatives à la demande internationale</p>			
Date de présentation de la demande d'examen préliminaire internationale 22.10.2004		Date d'achèvement du présent rapport 19.08.2005	
Nom et adresse postale de l'administration chargée de l'examen préliminaire international		Fonctionnaire autorisé	
 <p>Office européen des brevets D-80298 Munich Tél. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465</p>		<p>Wagner, R</p> <p>N° de téléphone +49 89 2399-7357</p> 	

# RAPPORT PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL SUR LA BREVETABILITÉ

Demande internationale n°  
PCT/FR2004/000871

## Case No. I Base du rapport

1. En ce qui concerne la **langue**, le présent rapport est établi sur la base de la demande internationale dans la langue dans laquelle elle a été déposée, sauf indication contraire donnée sous ce point.

- ☐ Le présent rapport est établi sur la base de traductions réalisées à partir de la langue d'origine dans la langue suivante, qui est la langue d'une traduction remise aux fins de :
- ☐ la recherche internationale (selon les règles 12.3 et 23.1.b))
  - ☐ la publication de la demande internationale (selon la règle 12.4)
  - ☐ l'examen préliminaire international (selon la règle 55.2 ou 55.3)

2. En ce qui concerne les **éléments\*** de la demande internationale, le présent rapport est établi sur la base des éléments suivants (*les feuilles de remplacement qui ont été remises à l'office récepteur en réponse à une invitation faite conformément à l'article 14 sont considérées dans le présent rapport comme "initialement déposées" et ne sont pas jointes en annexe au rapport.*) :

### Description, Pages

1-20  
telles qu'initialement déposées

### Revendications, No.

1-12  
reçue(s) le 16.07.2005 avec lettre du 12.07.2005

### Dessins, Feuilles

1/1  
telles qu'initialement déposées

☐ En ce qui concerne un listage de la ou des séquences ou un ou des tableaux y relatifs, voir le cadre supplémentaire relatif au listage de la ou des séquences.

3. ☐ Les modifications ont entraîné l'annulation :

- ☐ de la description, pages
- ☐ des revendications, nos
- ☐ des dessins, feuilles/fig.
- ☐ du listage de la ou des séquences (*préciser*) :
- ☐ d'un ou de tous les tableaux relatifs au listage de la ou des séquences (*préciser*) :

4. ☐ Le présent rapport a été établi abstraction faite (de certaines) des modifications, qui ont été considérées comme allant au-delà de l'exposé de l'invention tel qu'il a été déposé, comme il est indiqué dans le cadre supplémentaire (règle 70.2.c)).

- ☐ de la description, pages
- ☐ des revendications, nos
- ☐ des dessins, feuilles/fig.
- ☐ du listage de la ou des séquences (*préciser*) :
- ☐ d'un ou de tous les tableaux relatifs au listage de la ou des séquences (*préciser*) :

\* Si le cas visé au point 4 s'applique, certaines ou toutes ces feuilles peuvent être revêtues de la mention "remplacé".



**RAPPORT PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL  
SUR LA BREVETABILITÉ**

Demande internationale n°  
PCT/FR2004/000871

**Cadre n° V Déclaration motivée selon l'article 35.2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration**

- |  |      |                |      |
|--|------|----------------|------|
| 1. Déclaration                         |      |                |      |
| Nouveauté                              | Oui: | Revendications | 1-12 |
|  | Non: | Revendications |      |
| Activité inventive                     | Oui: | Revendications | 1-12 |
|  | Non: | Revendications |      |
| Possibilité d'application industrielle | Oui: | Revendications | 1-12 |
|  | Non: | Revendications |      |

2. Citations et explications (règle 70.7) :  
voir feuille séparée

**RAPPORT PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL  
SUR LA BREVETABILITÉ  
(FEUILLE SÉPARÉE)**

Demande internationale n°

PCT/FR2004/000871

**Concernant le point I**

Les modifications introduites avec la lettre du 16.07.2005 n'étendent pas l'objet de la demande au-delà du contenu de la demande telle qu'elle a été déposée.

**Concernant le point V**

Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration

Il est fait référence aux documents suivants :

D1 : US 5945098

1. Le document US 5945098 (D1) dévoile une préparation d'immunoglobuline G (col. 4, ligne 14) comprenant: -
  - 0.1 -0.3% (1-30 g/l) de mannitol (col. 7, ligne 12)
  - 0.1 M à 0.3M de glycine (7,5-22,5 g/l) (cf. revendication 1)
  - 5-100 ppm de polysorbate 80 (revendication 1 et 3)

D1 anticipe les domaines des concentrations des composants de la formulation stabilisante de la revendication 1 parce que les domaines de concentrations revendiqués sont compris dans les domaines dévoilés dans D1. Les domaines de la revendication 1 couvrent une importante partie des domaines de D1 et la demande ne montre pas que le choix des domaines de concentrations est directement lié à un effet technique précis et surprenant. Cependant D1 n'anticipe pas la formulation de la revendication 1 parce que la caractéristique fonctionnelle qui indique que la formulation doit aussi être appropriée pour des compositions destinées à être lyophilisées implique l'absence de PEG, qui est présent dans les formulations de D1.

L'objet de la revendication 1 est donc nouveau vis-à-vis de D1 (article 33(2) PCT). La formulation de la revendication 2 (article 33(2) PCT) est aussi nouvelle vis-à-vis de D1, car toutes les formulations de D1 comprennent du PEG, parfois, en très faible concentration.

**RAPPORT PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL  
SUR LA BREVETABILITÉ  
(FEUILLE SÉPARÉE)**

Demande internationale n°

PCT/FR2004/000871

L'objet des revendications 1 et 2 n'est pas dévoilé dans l'art antérieur.

Le document D1, qui peut être considéré comme étant l'art antérieur le plus proche, ne donne pas d'indication que la formulation qui y est dévoilée peut être utilisée pour lyophiliser la préparation d'immunoglobulines. Le problème technique à résoudre consiste dans la production d'une formulation stabilisante qui puisse être utilisée pour suspendre des immunoglobulines avant lyophilisation et pour la préparation de suspension d'immunoglobulines sans lyophilisation. Comme D1 ne donne aucune indication quant à la lyophilisation et comme les formulations de D1 comprennent du PEG, qui a un effet rédhibitoire dans la phase de la congélation de la lyophilisation, la formulation de l'objet des revendications 1, 2 implique une activité inventive ((article 33(3) PCT).

Les revendications 3-12 qui sont directement dépendantes des revendications 1 et 2 ou caractérisées par les formulations des revendications 1 et 2 sont aussi nouvelles et impliquent une activité inventive (article 33(3) PCT).

## Revendications

1. Formulation stabilisante pour compositions d'immunoglobulines G polyclonales, caractérisée en ce qu'elle comprend un sucre alcoolique, la glycine en une concentration comprise entre 7 g/l et 10 g/l et un détergent non ionique en une concentration comprise entre 20 et 50 ppm, pour être ainsi appropriée à la stabilisation de compositions d'immunoglobulines G polyclonales sous forme liquide et sous forme lyophilisée.
2. Formulation selon la revendication 1, constituée desdits sucre alcoolique, glycine et détergent non ionique.
3. Formulation selon l'une des revendications 1 et 2, caractérisée en ce que le sucre alcoolique est le mannitol.
4. Formulation selon la revendication 3, caractérisée en ce que la concentration de mannitol est comprise entre 30 g/l et 50 g/l.
5. Composition d'immunoglobulines G polyclonales sous forme liquide comprenant, comme stabilisant, la formulation stabilisante selon l'une quelconque des revendications 2 à 4.
6. Composition d'immunoglobulines G polyclonales sous forme lyophilisée, obtenue par lyophilisation d'une composition d'immunoglobulines G polyclonales et de la formulation stabilisante selon l'une quelconque des revendications 1 à 4.
7. Composition d'immunoglobulines G polyclonales selon la revendication 5, caractérisée en ce qu'elle présente un taux de polymères inférieur à 0,3% après un stockage de 6 mois à température ambiante.
8. Composition d'immunoglobulines G polyclonales selon la revendication 6, caractérisée en ce qu'elle présente un taux de polymères inférieur à 0,3% après un stockage de 12 mois à température ambiante ou de 6 mois à 40°C.

9. Composition d'immunoglobulines G polyclonales selon l'une quelconque des revendications 5 à 8, caractérisée en ce qu'elle présente un taux de dimères inférieur à 7% après un stockage durant une période de 24 mois à 4°C.

5 10. Utilisation d'une formulation stabilisante selon l'une quelconque des revendications 2 à 4, comme stabilisant de compositions d'immunoglobulines G polyclonales sous forme liquide directement obtenues par fractionnement de plasma humain.

10 11. Utilisation d'une formulation stabilisante selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, pour la stabilisation de compositions d'immunoglobulines G polyclonales sous forme lyophilisée.

15 12. Utilisation d'une formulation stabilisante selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, pour la stabilisation de compositions d'immunoglobulines G polyclonales sous forme liquide obtenues par reconstitution dans un milieu aqueux approprié de compositions d'immunoglobulines G polyclonales sous forme  
20 lyophilisée.